

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

Sarcoma Mielóide Isolado com atingimento multiorgânico: um caso de sucesso

Caso clínico e Revisão da literatura

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina
2015/2016**

Ana Calhau
Orientador: Dr. Carlos Martins
Clínica Universitária de Hematologia

Abreviaturas

DECH – Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

FLT3 – Fms-like tyrosine kinase 3

LC – Leukemia Cutis

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

MO – Medula Óssea

MPO – Mieloperoxidase

OMS – Organização Mundial de Saúde

PL – Punção Lombar

Qt it – Quimioterapia intratecal

SM – Sarcoma Miéloide

SNC – Sistema Nervoso Central

TC CE – Tomografia Computorizada Crânio-encefálica

TCH – Transplante Células Hematopoiéticas

TC TAP – Tomografia Computorizada Toraco-abdomino-pélvica

Índice

Abstract.....	7
Resumo	8
Introdução	9
Caso clínico.....	13
Discussão	15

Abstract

Myeloid sarcoma (MS) is a rare extramedullary tumor of immature myeloid cells. It usually occurs with other hematologic disorders such as acute myeloid leukemia (AML), myelodysplastic syndrome or chronic myeloproliferative neoplasms. The cases presenting as isolated myeloid sarcomas, without history or evidence of myeloid leukemia, are rare and typically progress to form AML.

We present a case of a 25-year-old female patient who experienced sacroiliac pain and weight loss for 7 months, before being diagnosed with isolated MS. A skin lesion biopsy revealed infiltration by myeloblastic cells. The following work-up revealed the presence of pancreatic, renal and bone myeloblastic lesions as well as CNS infiltration.

The patient was treated with intrathecal chemotherapy and two cycles of systemic chemotherapy, with regression of all neoplastic lesions, followed by allogenic hematopoietic cell transplant. During the entire process, there was no evidence of blastic proliferation either in the blood or the bone marrow.

The patient is currently still on follow-up and free of disease for 80 months.

Myeloid Sarcoma is commonly late or misdiagnosed, as it was in the present case. Despite having generally poor outcomes, recent studies reveal that Isolated MS has a better prognosis than AML.

Resumo

O Sarcoma Mielóide (SM) é um tumor extramedular que geralmente ocorre em associação com outras doenças hematológicas, como leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas e neoplasias mieloproliferativas crônicas, correspondendo a uma proliferação de células mielóides imaturas. Os casos em que o SM é a primeira manifestação da doença, sem história ou evidência de leucemia mielóide, são raros e geralmente evoluem para LMA.

Apresentamos o caso de uma doente de 25 anos com queixas de dor sacro-ilíaca e perda ponderal durante 7 meses, altura em que a biópsia de lesões cutâneas, permitiu o diagnóstico de SM isolado. A avaliação subsequente demonstrou a presença de lesões mieloblásticas pancreáticas, renais e ósseas, assim como infiltração do SNC.

A doente foi tratada com quimioterapia intratecal e dois ciclos de quimioterapia sistémica, com regressão de todas as lesões neoplásicas, seguidos de transplante alogénico de células hematopoiéticas. Durante todo o processo não houve qualquer evidência de proliferação blástica na medula óssea ou no sangue periférico.

A doente encontra-se atualmente em *follow-up* e livre de doença há 80 meses.

O SM é uma entidade frequentemente mal ou tardiamente diagnosticada, como ocorreu no caso clínico presente.

Apesar de os resultados terapêuticos serem maus, estudos recentes mostram que o SM Isolado tem melhor prognóstico que a LMA.

Introdução

A manifestação extramedular da Leucemia Aguda é um fenómeno conhecido, que pode ocorrer numa variedade de tecidos, com ou sem manifestação medular da doença. O Sarcoma Mielóide e a *Leukemia Cutis* (LC) são duas entidades bem conhecidas de leucemia extramedular.¹

Sarcoma Mielóide define-se como a infiltração de localizações extramedulares por precursores granulocíticos ou monocíticos neoplásicos.² Segundo a classificação da OMS (2008) de tumores de tecidos hematopoiéticos e linfáticos, o SM é um subtipo de LMA e deve ser visto como equivalente a LMA ou como transformação blástica, quando ocorre no contexto de uma neoplasia mieloproliferativa ou síndrome mielodisplásico.^{3,4}

O Sarcoma Mielóide Isolado, é uma entidade rara, definida pela ausência de história de leucemia, síndrome mielodisplásico ou neoplasia mieloproliferativa e ausência de doença na medula óssea e sangue periférico, comprovado por biópsia óssea e esfregaços de sangue periféricos negativos.^{1,5}

As localizações mais comuns do SM incluem os tecidos moles, periósteo, pele e gânglios linfáticos.¹ No entanto, já foram descritos casos em praticamente todos os territórios anatómicos (intestino, estômago, mama, vagina, região maxilofacial, pâncreas, rins, testículos e SNC).

Quando o envolvimento extramedular se dá na pele, correspondendo à infiltração da epiderme, derme ou tecido subcutâneo por leucócitos neoplásicos, esta patologia toma o nome de *Leukemia Cutis*, resultando em lesões cutâneas clinicamente identificáveis.¹

As manifestações cutâneas apresentam-se mais frequentemente como nódulos múltiplos, duros, violáceos, com base purpúrica, com cerca de 1 a 2,5 cm de diâmetro e mais raramente como placas, máculas eritematosas, bolhas e úlceras podendo ainda apresentar-se como um *rash* eritematoso num padrão polimórfico.⁶⁻⁸ Em caso de suspeita de LC, o doente deve ser sempre submetido a biópsia cutânea, visto que o diagnóstico clínico não é suficiente.¹

Não há locais preferenciais de envolvimento, sendo o tronco, cabeça e extremidades igualmente afetadas. A LC afeta menos frequentemente as superfícies palmoplantares e a mucosa oral.⁶ Esta entidade é mais frequente no subtipo monocítico da LMA.⁹

O SM é reportado em 2-8% de doentes com LMA, quer como tumor único ou multifocal. Em cerca de 25% dos casos antecede a LMA, surge concomitantemente com LMA em 15-35% dos casos e ocorre após o diagnóstico de leucemia em 50% dos casos. O SM pode ainda ocorrer como manifestação inicial de recidiva num doente em remissão, previamente tratado para LMA.¹⁰

A idade de apresentação desta patologia é extremamente variável, com casos reportados entre 1-81 anos.¹⁰

O diagnóstico de SM é dificultado pela sua variabilidade¹, pela incidência rara, pela grande variação na idade de apresentação e pela natureza imatura das células tumorais que o constituem.¹¹

O subgrupo de casos em que o SM é isolado ou primário, representa o maior desafio diagnóstico, uma vez que com a ausência de células imaturas na medula óssea, os sarcomas mielóides podem facilmente ser confundidos morfológicamente com outros tumores hematológicos, nomeadamente com o linfoma Não-Hodgkin e até com outros tumores não hematológicos, como melanoma ou sarcoma de Ewing.¹²

Tendo em conta a enorme variedade de locais anatómicos em que esta entidade se pode desenvolver, a imagiologia pode facilitar o diagnóstico e a monitorização terapêutica.

O método imagiológico de eleição na identificação destas massas de tecidos moles é, geralmente, a tomografia computadorizada (TC). A tomografia de emissão de positrões (PET) é um método que tem vindo a ganhar importância, principalmente, na monitorização da resposta ao tratamento e no planeamento da radioterapia.¹ Este método tem elevada sensibilidade na deteção do SM em estadios precoces e permite uma avaliação global da carga tumoral.¹³

Estudos indicam que o uso conjugado de TC/PET no diagnóstico de SM tem maior especificidade e sensibilidade do que o uso isolado de qualquer dos dois métodos.¹⁴

Quando o SM se desenvolve no SNC, a Ressonância Magnética é o método diagnóstico mais indicado.¹

Para que o diagnóstico ocorra cedo no decorrer da doença é necessário que haja uma elevada suspeição clínica e cooperação entre o clínico e o patologista, assim como a aplicação de métodos de imunohistoquímica e citogenética.¹⁵ A evidência indica que a classificação citomorfológica dos tumores por grau de diferenciação não altera o prognóstico do doente.¹⁶

A imunohistoquímica é o melhor método para o estabelecimento do diagnóstico de Sarcoma Mielóide.¹ No entanto, não se conhecem marcadores específicos para esta patologia. Os marcadores mais utilizados no diagnóstico desta entidade são MPO, CD68, CD43 e lisosima, que apresentam elevada sensibilidade, mas reduzida especificidade. Para um diagnóstico preciso, a maioria dos estudos sugere igualmente a utilização de CD33, CD34 e CD117.

As alterações citogenéticas que ocorrem no SM são semelhantes às encontradas na LMA, sendo reportadas com maior frequência a t(8,21) e inv 16, sendo estas frequentemente associadas a localização orbitária do tumor, nomeadamente em crianças.^{1,4}

Na grande maioria dos doentes, se o SM isolado não for rapidamente tratado, evolui para LMA num prazo de 10 a 12 meses.¹⁷

Apesar de não estar totalmente definido o esquema terapêutico mais indicado, chegou-se ao consenso de que um diagnóstico e tratamento precoces, antes da transformação do SM isolado para LMA, são pré-requisitos para se atingir bons resultados clínicos.¹¹

A prática comum sugere que, em doentes diagnosticados com SM isolado, a escolha terapêutica deve recair sobre esquemas de quimioterapia de indução classicamente utilizados na LMA.^{1,16,18,19} No entanto, a melhor estratégia terapêutica ainda não é completamente clara, sendo, por vezes, utilizadas modalidades terapêuticas como radioterapia, cirurgia, radioterapia em combinação com quimioterapia de indução e transplante de células hematopoiéticas.^{4,20}

De acordo com alguns estudos, o transplante de células hematopoiéticas em associação com a quimioterapia, aumenta a sobrevivência e o período livre de doença.^{17,20,21}

Na maioria dos casos, os resultados não são muito positivos, no entanto, parecem ser melhores que aqueles obtidos no tratamento da LMA sem doença extramedular.^{11,22}

Os casos com envolvimento cutâneo têm resultados muito pobres, com mais de 75% dos doentes com LC a morrer no prazo de 1 ano após o diagnóstico.¹²

O caso clínico e revisão da literatura apresentados pretendem ilustrar os desafios subjacentes ao diagnóstico e tratamento do Sarcoma Mielóide e fornecer uma nova perspectiva sobre o prognóstico da doença.

Caso clínico

O caso clínico apresentado neste trabalho refere-se a uma doente do sexo feminino, 25 anos, caucasiana, aparentemente saudável, sem antecedentes relevantes, com episódio inicial de artralguas lombo-sagradas com irradiação para o membro inferior, de intensidade elevada, tendo sido medicada, em contexto de cuidados primários de saúde, com terapêutica analgésica, atingindo melhoria sintomática. Dois meses depois, o reaparecimento de queixas álgicas com características semelhantes e progressivamente mais frequentes, motivaram nova terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e realização de TC lombo-sagrada, que não revelou quaisquer alterações.

No mês seguinte, reaparecimento de queixas de artralguas lombo-sagradas complicadas de parestesias e parésia do membro inferior esquerdo motivaram avaliação por Ortopedia, tendo sido diagnosticada sacro-ileíte.

Durante este período a doente refere igualmente queixas de astenia e perda ponderal (10 kg em 7 meses – 16% massa corporal) e recurso a serviços de urgência e consultas de especialidade (Ortopedia e Reumatologia), assim como tratamentos de fisioterapia e acupuntura, sem resolução sintomática.

Cerca de 7 meses depois do início das queixas de artralgia, dá-se o aparecimento de lesões cutâneas no tronco, região pré-auricular, região dorsal e abdominal, com aumento progressivo de tamanho. A biópsia cutânea realizada revelou infiltração cutânea por células blásticas mielóides.

Ao exame objetivo apresentava como única alteração a presença de lesões cutâneas com relevo, não pruriginosas, de coloração violácea e consistência dura.

Neste contexto foi realizada uma TC toraco-abdomino-pélvica, que demonstrou lesões pancreáticas nodulares sólidas e múltiplas lesões sólidas em ambos os rins, que, do ponto de vista imagiológico, sugeriam infiltração pancreática e renal por possível doença linfoproliferativa. Foi igualmente realizada uma TC CE, que não revelou quaisquer alterações. Para investigação das queixas álgicas lombo-sagradas foram realizadas uma RM da coluna lombar e uma TC sagrada, que revelaram lesões sagradas e do osso ilíaco esquerdo, compatíveis com infiltração leucémica.

O mielograma realizado inicialmente revelou uma MO normocelular sem desvios maturativos. As alterações laboratoriais encontradas na avaliação inicial foram Hb 10,9 g/dL, ALT 293 U/L, amilase 324 U/L, GGT 200 U/L, e lipase 459 U/L, sem qualquer alteração nas contagens leucocitárias. O estudo histoquímico e citogenético das lesões cutâneas realizado revelou tratar-se de um tumor CD99 +, MPO +, FLT3 +, BCR/ABL-, t(8,21) -, inv 16 -, t(4,11) -. Face a estes resultados, a doente foi diagnosticada com Sarcoma Mielóide, sem aparente envolvimento medular ou do sangue periférico.

Iniciou, de imediato, terapêutica de indução com um ciclo de quimioterapia (QTX) com IDAC (Idarrubicina e ARA-C) e quimioterapia intratecal (Qt it) - 3 administrações ARA-C e Metotrexato (MTX). Cerca de um mês depois iniciou terapêutica de intensificação com um ciclo de HAM (Ara-C alta dose e Mitoxantrone).

A primeira punção lombar (PL), durante a qual foi realizada a primeira administração de quimioterapia intratecal, revelou a presença de raras células com morfologia de mieloblastos. A segunda PL realizada (D2 IDAC e 2ª Qt it) foi negativa para células blásticas, assim como todas as PL subsequentes.

Verificou-se regressão completa das lesões cutâneas no D19 de IDAC. A TC TAP (D19 IDAC) e o PET-scan de controlo (D29 IDAC) revelaram regressão das lesões pancreáticas e renais, assim como desaparecimento da lesão sacro-ilíaca.

Cerca de 7 meses depois, em remissão completa, a doente realizou um transplante de células hematopoiéticas de dador não relacionado, tendo desenvolvido doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH/GVHD) aguda de grau II.

A doente encontra-se atualmente em *follow-up*, 80 meses após ter sido diagnosticada com Sarcoma Mielóide isolado, sem qualquer sinal de recidiva da doença não realizando terapêutica imunossupressora e com 100% de quimerismo de dador.

Discussão

O Sarcoma Mieloide é uma entidade rara e pouco conhecida. A literatura referente a esta patologia é escassa, sendo constituída maioritariamente por *case reports* e pequenos estudos retrospectivos, havendo, por este motivo, falta de evidência clínica referente a tratamento e prognóstico, assim como escassez de orientações de prática clínica.

Muitos dos doentes com sarcoma mielóide isolado são erroneamente diagnosticados, sendo mais frequentemente confundidos com linfoma Não-Hodgkin, leucemia linfoblástica, melanoma, sarcoma de Ewing e hematopoiese extra-medular.^{1,23} Tendo em conta que o SM apresenta frequentemente positividade para marcadores de células T (CD43, CD45 ou CD3) e mais raramente para marcadores de células B (CD79a), o diagnóstico diferencial entre SM e linfoma torna-se especialmente desafiante.¹⁶

O diagnóstico de Sarcoma Mielóide exige um painel imunohistoquímico exaustivo, de modo a colmatar a ausência de marcadores simultaneamente específicos e sensíveis para esta patologia. MPO, CD68, CD43 e lisosima são frequentemente expressos, sendo que a falta de imunoreactividade para anti-CD43 e anti-lisosima é inconsistente com o diagnóstico de sarcoma mieloide.¹² No entanto, nenhum destes marcadores apresenta especificidade para esta patologia.

Para estabelecer um diagnóstico definitivo vários estudos recomendam um painel imunohistoquímico que inclua os marcadores já referidos assim como marcadores mais específicos, CD33, CD34 e CD117 e ainda CD3 e CD20^{12,17,24} Este painel pode incluir outros marcadores em caso de suspeita de outras entidades no diagnóstico diferencial.¹²

Tendo em conta que são detetadas anomalias citogenéticas em cerca de 55% dos doentes com SM, a sua identificação pode ajudar a estabelecer o diagnóstico correto e pode ter significado prognóstico.^{17,24} Tanto a t(8,21) como a inv(16) são classicamente associadas a melhores resultados no seguimento de quimioterapia convencional na LMA.⁴

O caso clínico apresentado é ilustrativo da dificuldade que os clínicos têm em diagnosticar esta patologia, visto que o diagnóstico definitivo de SM só foi obtido cerca

de 7 meses após o início da sintomatologia de artralguas lombo-sagradas, astenia e perda ponderal, quando o surgimento de lesões cutâneas motivou a realização de uma biópsia, que levou a uma suspeição clínica elevada de se tratar de uma neoplasia mielóide. Durante estes 7 meses a doente consultou inúmeros clínicos e foi submetida a variados exames complementares de diagnóstico. O facto de a primeira TC lombo-sagrada realizada não ter revelado qualquer alteração contribuiu para o atraso diagnóstico.

O critério de envolvimento medular ou sanguíneo para o diagnóstico de LMA (>20% blastos) não foi atingido em nenhum dos mielogramas ou esfregaços de sangue periférico realizados, levando assim ao diagnóstico de Sarcoma Mielóide Isolado.

No caso clínico presente, a opção terapêutica recaiu sobre um protocolo de quimioterapia sistémica aplicado geralmente na LMA, seguido de TCH. Estudos retrospectivos têm demonstrado uma superioridade da quimioterapia sistémica como estratégia inicial, com impacto superior na sobrevivência, em relação a estratégias locais como cirurgia ou radioterapia.^{11,18}

Uma das questões mais relevantes no tratamento do SM é o papel do TCH. Chevallier *et al.* analisaram os resultados de 30 doentes com SM isolado, tratados com transplante alogénico de células hematopoiéticas, tendo verificado uma sobrevivência global aos 5 anos e uma sobrevivência livre de doença de 48% e 36%, respetivamente, afirmando assim que o TCH após quimioterapia de indução é o tratamento indicado para SM isolado, especialmente em doentes em remissão completa aquando do transplante.²⁰ Pileri e *et al.*, num estudo de 2007, reportaram os resultados de 67 doentes com SM. Com um período médio de follow-up de 150 meses, apenas 7 doentes estavam vivos, sendo que 6 tinham recebido um TCH alogénico. Os doentes tratados com TCH auto ou alogénico revelaram maior sobrevivência do que aqueles que tinham sido tratados com quimioterapia convencional apenas.²¹

No caso clínico presente, a opção de realizar um TCH em primeira remissão é controversa, tendo em conta a idade da doente (25 anos), a boa resposta ao tratamento inicial, ausência de uma elevada leucocitose e boa citogenética do tumor. No entanto, a biópsia cutânea da doente apresentava positividade para FLT3, considerado um fator de mau prognóstico e indicação para realização de TCH. O desenvolvimento de DECH nesta doente, pode ter tido influência nos resultados terapêuticos obtidos, que foram

extremamente positivos, através dos efeitos benéficos da reação aloimunológica do enxerto contra o próprio tumor.

As mutações FLT3 são encontradas em cerca de 1/3 dos doentes com LMA, das quais as mais comuns são as mutações FLT3-ITD, presentes em 20% dos casos de LMA. Este subtipo específico confere um pior prognóstico na LMA citogeneticamente normal, estando associado a maiores taxas de recaída e menor sobrevivência geral.²⁵

Na última década, as mutações FLT3 têm sido estudadas como possíveis alvos para estratégias terapêuticas molecularmente específicas. Assim surgiram os inibidores da tirosina cinase do recetor do FLT3, que têm mostrado resultados promissores no tratamento da LMA, no entanto, com respostas incompletas e não sustentadas na maioria dos doentes.²⁵

Ansari-Lari *et al.* demonstraram, no seu estudo retrospectivo, a ocorrência de mutações FLT3-ITD em 15% dos doentes com SM estudados.²⁶ Assim, os inibidores da tirosina cinase do recetor do FLT3 podem vir a ser agentes importantes no tratamento dos casos de SM que apresentem estas mutações.

O papel da radioterapia em adição à quimioterapia sistémica (regimes utilizados para LMA) não está ainda bem estabelecido, embora se tenha demonstrado que o SM é altamente radiosensível.¹⁸ Tsimberidou *et al.*, num estudo de 2003, sugeriram que, em doentes com sarcoma mielóide isolado, a radioterapia pode prolongar o tempo de sobrevivência livre de eventos (*event-free survival*) mas não a sobrevivência geral (*overall survival*).²³ Bakst *et al.* consideram a radioterapia um tratamento de consolidação apropriado em casos de resposta inadequada à quimioterapia e recorrência após TCH. Em circunstâncias que necessitem de um alívio sintomático rápido (por ex. por compressão de estruturas vitais) esta modalidade pode ser a estratégia inicial.^{1,27}

Apesar do prognóstico classicamente negativo do SM, alguns estudos recentes sugerem uma maior sobrevivência destes doentes em comparação a LMA sem SM.^{4,22} Uma das hipóteses colocadas é que o SM represente um estadio precoce da doença, quando os

mieloblastos estão confinados a um local extramedular e por essa razão possam ser mais facilmente eliminados por quimioterapia convencional e radioterapia.

Outra questão que se coloca nesta entidade é se o prognóstico depende da localização extramedular. Movassaghian *et al.* estudaram uma série de 345 casos de SM isolado, tendo encontrado uma maior sobrevivência entre doentes com afeção dos órgãos pélvicos ou génito-urinários, das gónadas e da mucosa GI enquanto doentes com apresentação extramedular no SNC e nódulos linfáticos tiveram uma sobrevivência menor.⁴

Os mecanismos fisiopatológicos desta patologia não estão ainda esclarecidos, sendo desconhecidos os eventos moleculares que levam a uma predileção e desenvolvimento extramedular. Cho-Vega *et al.*, relativamente à invasão cutânea, propuseram um modelo que defende que antigénios específicos ligados a linfócitos T, assim como citocinas e moléculas de adesão, medeiam a migração de subpopulações leucémicas para a pele, descrevendo um fenómeno de “*skin selective homing*”⁶

No caso da *Leukemia Cutis*, uma das teorias defende que os infiltrados cutâneos são resultado de uma seletividade tecidual para acolher determinadas subpopulações de clones mielóides malignos através da interação de quimiocinas e dos seus respetivos recetores.^{2,8,28}

Apesar de os estudos mais recentes sugerirem um melhor prognóstico do SM em relação à LMA, os resultados do tratamento permanecem maus, com baixas taxas de sobrevivência.

Assim, o futuro passa pela investigação de novos alvos terapêuticos, como FLT3, assim como pelo estabelecimento de orientações clínicas de diagnóstico e tratamento baseadas na evidência.

Tendo em conta a raridade desta doença, é impraticável a realização de estudos prospetivos que permitam obter conhecimentos sólidos referentes ao diagnóstico, tratamento e seguimento do Sarcoma Mielóide. Assim, e com base nos estudos retrospectivos existentes, a estratégia terapêutica de quimioterapia de indução/consolidação e intensificação com transplante alogénico de células hematopoiéticas, pode ser considerada a mais indicada.

Bibliografia

- (1) Bakst, R. L., Tallman, M. S., Douer, D., and Yahalom, J. (2015) How I treat How I treat extramedullary acute myeloid leukemia *118*, 3785–3794.
- (2) Aboutaleb, A., Korman, J., Sohani, A., Hasserjian, R., Louissaint, A., and Al., E. (2013) Aleukemic cutaneous myeloid. *J. Cutan. Pathol.* *40*, 996–1005.
- (3) Vardiman, J. W. (2010) The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem. Biol. Interact.* *184*, 16–20.
- (4) Movassaghian, M., Brunner, A. M., Blonquist, T. M., Sadrzadeh, H., Bhatia, A., Perry, A. M., Attar, E. C., Amrein, P. C., Ballen, K. K., Neuberg, D. S., and Fathi, A. T. (2014) Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Leuk. Lymphoma* *56*, 1–6.
- (5) Kohli, S., Lee, M., and Marshall, S. (2015) Case Report A Case Report on the Progression of Myeloid Sarcoma to Form Multiple Metastatic Deposits without Developing Acute Myeloid Leukaemia *2015*.
- (6) Wagner, G., Fenchel, K., Back, W., Schulz, A., and Sachse, M. M. (2012) Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft* *10*, 27–36.
- (7) Carvalho, M., Oliva, T., Silva, I., Almeida, M., and Estevinho, N. (2010) Leucemia Aleucémica *XIX*, 282–284.
- (8) Cho-Vega, J., Medeiros, L., Prieto, V., and Vega, F. (2008) Leukemia Cutis. *Am. J. Clin. Pathol.* *129*, 130–142.
- (9) Yonal, I., Hindilerden, F., Coskun, R., Dogan, O. I., and Nalcaci, M. (2011) Aleukemic Leukemia Cutis Manifesting with Disseminated Nodular Eruptions and a Plaque Preceding Acute Monocytic Leukemia: A Case Report. *Case Rep. Oncol.* *4*, 547–554.
- (10) Avni, B., and Koren-Michowitz, M. (2011) Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther. Adv. Hematol.* *2*, 309–16.

- (11) Lan, T.-Y., Lin, D.-T., Tien, H.-F., Yang, R.-S., Chen, C.-Y., and Wu, K. (2009) Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol.* 122, 238–46.
- (12) Klco, J. M., Welch, J. S., Nguyen, T. T., Hurley, M. Y., Kreisel, F. H., Hassan, A., Lind, A. C., and Frater, J. L. (2011) State of the art in myeloid sarcoma. *Int. J. Lab. Hematol.* 33, 555–565.
- (13) Lee, E. Y. P., Anthony, M. P., Leung, A. Y. H., Loong, F., and Khong, P. L. (2012) Utility of FDG PET/CT in the assessment of myeloid sarcoma. *Am. J. Roentgenol.* 198, 1175–1179.
- (14) Cribe, A.-S. W. I., Steenhof, M., Marcher, C. W., Petersen, H., Frederiksen, H., and Friis, L. S. (2013) Extramedullary disease in patients with acute myeloid leukemia assessed by 18F-FDG PET. *Eur. J. Haematol.* 90, 273–8.
- (15) Paydas, S., Zorludemir, S., and Ergin, M. (2006) Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk. Lymphoma* 47, 2527–41.
- (16) Hagen, P. A., Singh, C., Hart, M., and Blaes, A. H. (2015) Differential diagnosis of isolated myeloid sarcoma: a case report and review of the literature. *Hematol. Rep.* 7.
- (17) Antic, D., Elezovic, I., Milic, N., Suvajdzic, N., Vidovic, A., Perunicic, M., Djunic, I., Mitrovic, M., and Tomin, D. (2013) Is there a “gold” standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? *Biomed. Pharmacother.* 67, 72–7.
- (18) Yamauchi, K., and Yasuda, M. (2002) Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: Report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 94, 1739–1746.
- (19) Döhner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Alan, K., Dombret, H., Fenau, P., Grimwade, D., Larson, R. A., Lo-coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M. A., Sierra, J., Martin, S., Löwenberg, B., Bloomfield, C. D., Dc, W., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Bu, T., and Burnett, A. K. (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults : recommendations from an international expert panel , on behalf of the European LeukemiaNet Review article Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults : recommendations from an. *Blood J.* 115, 453–474.
- (20) Chevallier, P., Labopin, M., and J, C. (2011) Allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 96, 1391–1394.

(21) Pileri, S. A., Ascani, S., Cox, M. C., Campidelli, C., Bacci, F., Piccioli, M., Piccaluga, P. P., Agostinelli, C., Asioli, S., Novero, D., Bisceglia, M., Ponzoni, M., Gentile, A., Rinaldi, P., Franco, V., Vincelli, D., Pileri Jr., A., Gasbarra, R., Falini, B., Zinzani, P. L., and Baccarani, M. (2007) Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 21, 340–350.

(22) Tsimberidou, A., Keating, M. J., Brien, S. O., Brandt, M., Pierce, S., and Medeiros, L. J. (2008) Myeloid Sarcoma Is Associated With Superior Event-free Survival and Overall Survival Compared With Acute Myeloid Leukemia 1370–1378.

(23) Tsimberidou, A.-M., Kantarjian, H. M., Estey, E., Cortes, J. E., Verstovsek, S., Faderl, S., Thomas, D. A., Garcia-Manero, G., Ferrajoli, A., Manning, J. T., Keating, M. J., Albitar, M., O'Brien, S., and Giles, F. J. (2003) Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia* 17, 1100–1103.

(24) Alexiev, B. a, Wang, W., Ning, Y., Chumsri, S., Gojo, I., Rodgers, W. H., Stass, S. a, and Zhao, X. F. (2007) Myeloid sarcomas: a histologic, immunohistochemical, and cytogenetic study. *Diagn. Pathol.* 2, 42.

(25) Kayser, S., and Levis, M. J. (2014) FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia : clinical implications and limitations 55, 243–255.

(26) Ansari-Lari, M. A., Yang, C. F., Tinawi-Aljundi, R., Cooper, L., Long, P., Allan, R. H., Borowitz, M. J., Berg, K. D., and Murphy, K. M. (2004) FLT3 mutations in myeloid sarcoma. *Br. J. Haematol.* 126, 785–791.

(27) Bakst, R., Wolden, S., and Yahalom, J. (2012) Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82, 1816–1822.

(28) Kaddu, S., Zenahlik, P., Beham-Schmid, C., Kerl, H., and Cerroni, L. (1999) Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: A clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 40, 966–978.

Anexos

Table 1. Guidelines for diagnosing myeloid sarcoma (MS).

Differential diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> - Mature or immature types of MS: Hodgkin lymphoma, T-cell lymphoma; extramedullary hematopoiesis (myeloid metaplasia), or infectious processes; - Blastic type of MS: non-Hodgkin's lymphoma, lymphoblastic lymphoma; poorly differentiated carcinoma, melanoma
Anatomical locations	Varied
Associated hematological malignancies	Acute myelogenous leukemia; chronic myelogenous leukemia; multiple myeloma; myelodysplastic syndrome; myelofibrosis
Histology (varied)	Mature and immature myelocytes; blasts; lack of bilineage or trilineage differentiation; extensive infiltration of surrounding tissue, or quite distinct
Cytochemistry: recommended stains	Myeloperoxidase; lysozyme; naphthol AS-D chloroacetate esterase; non-specific esterase
Immunophenotyping: recommended markers	<ul style="list-style-type: none"> - Most common: CD43 and CD68/KP1 - Other common: CD4, CD15, CD30, CD34, CD56, CD99, CD117, tdt, Glycophorin A, CD61/linker of activated T-lymphocyte/von-Willebrand antigen - Myeloid markers: CD68/KP1, CD117 - Monocytic markers: CD56, CD68, CD163 - T-cell markers: CD3, CD4, CD43, CD45, LCA - B-cell markers: CD20, CD79a
Cytogenetics: recommended evaluations should include	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluate for monosomies, trisomies, translocations, and inversions: monosomy 7, monosomy 16, trisomy 8, trisomy 11, t(8;21)(p22;q22), inversion 16 - Particular deletions: 16q, 5q, 20q - Mutations commonly associated with acute myeloid leukemia: NPM1, FLT3-ITD

Tabela 1. *Guidelines for diagnosing myeloid sarcoma (MS)*

Hagen, P. A., Singh, C., Hart, M., and Blaes, A. H. (2015) Differential diagnosis of isolated myeloid sarcoma: a case report and review of the literature. *Hematol. Rep.* 7.